Aus der Universitäts-Kinderklinik Basel
(Direktor: Prof. Dr. A. Hottinger)

«Drogenpankreatitis» nach Trecator bei einem achtjährigen Kind

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
MAXIMILIAN LANDAU
von Israel

Buchdruckerei J. G. Helber 4000 Basel 1967

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546021_0126

Aus der Universitäts-Kinderklinik Basel
(Direktor: Prof. Dr. A. Hottinger)

«Drogenpankreatitis» nach Trecator bei einem achtjährigen Kind

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
MAXIMILIAN LANDAU
von Israel

Buchdruckerei J. G. Helber 4000 Basel 1967

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von Professor Dr. A. Hottinger.

Tag der Promotion: 30. Oktober 1967

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Trennt man die sekundäre Pankreatitis, welche bei mancherlei Infektionen und andere Störungen als Begleitkrankheit ohne sehr markante Symptome auftritt, von der schwereren, hämorrhagischen Form ab, so gilt die Pankreatitis beim Kinde als eine sehr seltene Erkrankung. Im Abschnitt „Pankreas" des Handbuches der Kinderheilkunde von Opitz/Schmid (1), vermerkt der Autor, dass 125 Fälle akuter Pankreatitis bei Kindern publiziert seien, eine Zahl die seiner Meinung nach dem wirklichen Vorkommen der Erkrankung nicht entspricht, sie soll viel häufiger sein. Über die einschlägige Literatur, möchten wir im folgenden Kapitel berichten. Ein einmaliger, mit den üblichen Methoden gesicherter Fall der schweren Form von akuter Pankreatitis der Basler Kinderklinik wird anschliessend beschrieben.

Literaturübersicht bzw. Versuch einer systematischen Einteilung.

An Hand der in der Literatur beschriebenen Fälle akuter Pankreatitis im Kindesalter, kann man folgende Gruppen unterscheiden:

Postoperative Pankreatitis
Traumatische Pankreatitis
Pankreatitis bei Missbildungen
Pankreatitis bei Cholecystopathie
Pankreatitis bei Helminthose (Ascariden)
Pankreatitis bei Ernährungsstörungen und Nährschäden (Malnutrition)
Pankreatitis bei Hyperlipämie
Pankreatitis bei Infektionen (Parotitis, Cytomegalie, ECHO 6 Virus)
Pankreatitis bei Periarteriitis nodosa (Allergie?)
Pankreatitis bei längerer Verabreichung von Steroiden.

Die traumatische und postoperative Pankreatitis (5)

Von 38 Pankreatitisfällen bei Kinder im Alter von 7 bis 15 Jahre die **Strickler** beschrieben hat (3), waren 7, von 74 Fällen über die **Blumenthal und Probstein** berichteten (2), waren 15 traumatisch bedingt. Das macht in beiden Serien ca. 20 % aus. Anprallen an einer Tischkante, Sturz vom Pferd, verschiedene Autounfälle, dies sind die Arten der Traumata — stumpfe oder penetrierende — die zur Läsion des Pankreas führen und zum Bild des akuten Abdomens mit peritonitische

Zeichen, Erhöhung der Serumamylase, z. T. zu transitorischer Glycosurie Anlass geben. In manchen Fällen entwickelten sich die klassischen Komplikationen der chronisch rezidivierenden Pankreatitis mit Verkalkung, Diabetes mellitus und Steatorrhoe (4). Bei den Laparatomien, die in unklaren Fällen ausgeführt wurden, fand man gallige Flüssigkeit und Fettnekrosen am Omentum. Die Traumatisierung des Pankreas ist weniger häufig als die der anderen intraabdominellen Organe, z. B. Leber oder Milz. Dies ist erklärlich durch die geschützte retroperitoneale Lage des Pankreas. Trotz dieser Lage kann aber das Pankreas wegen seiner weichen Konsistenz und starken Vaskularisierung bei den kleinsten Traumen, besonders in gebeugter Stellung, an die Wirbelkörper gepresst werden, was eine Kontusion, Laceratio oder totale Durchtrennung zur Folge haben kann. Durch Riss der Gänge entgleisen die Fermente (Amylase, Lipase und Trypsin) in das Interstitium und nach Aktivierung verursachen sie eine vaskuläre und parenchymatöse Autolyse sowie Fettnekrosen. Die Symptome der traumatischen Pankreatitis sind vom Grad der Kapselschädigung abhängig: bei intakter und durch Hämorrhagien nur wenig gespannter Kapsel sind die abdominellen Symptome diskret. Hingegen kommt es bei zerrissener Kapsel zur Ausschüttung von Pankreassaft ins Retroperitoneum. Die Folge ist dann eine nekrotisierende Peritonitis. Bei Verklebung im Bereich eines beschränktem Abschnittes des Peritoneums entsteht eine Pseudocyste. Eine ähnliche Pathogenese wie die beschriebene, hat auch die postoperative Pankreatitis. Sie ist durch direkte Schädigung des Organs bei Oberbauchoperationen bedingt. Nicht selten wird ein tödlicher Verlauf beschrieben (6).

Missbildungen

In einem gewissem Sinne verwandt mit der traumatischen Genese, ist die Schädigung bei kongenitaler Anomalie der Pankreas- und Gallengänge sowie bei Darmatresien. Gemeinsam ist beiden Gruppen der mechanische Faktor. Zu dieser zweiten Gruppe gehören die Atresien des Ductus pancreaticus und des Ductus choledochus sowie das Pancreas anulare. Von 18 Pankreatitisfällen die während 30 Jahren in Cornell medical center (New-York) registriert wurden (6), gehören 3 hierher. Bei 2 Patienten wurde die Diagnose p. m. gestellt. Neben anderen Befunden (fettige Leberdegeneration, Pyelonephrose), fand man eine chronische interstitielle Pankreatitis mit Atrophie des Parenchyms. Vom selben Autor wurde ein Fall mit Intussusception beschrieben, bei dem sich bei der Autopsie neben Darmobstruktion, Peritonitis, Bronchopneumonie, Atresie der Gallenblase auch eine akute Pankreatitis befand. Nach dem Bericht von **Blumenthal und**

Probstein über die Ursachen der Pankreatitis beim Kinde gehören 9,5 % zu den Fällen mit obstruktiver Genese. Von 10 Obduktionen Neugeborener und Säuglinge bei denen sich eine Pankreatitis befand, wurde der Versuch unternommen (7) sie ätiologisch zu klassifizieren. Der Autor teilte sie dem Alter nach in zwei Gruppen ein: a. 6 Fälle bei Totgeburten oder 1—3tägigen Neugeborenen, b. 4 Fälle von Säuglingen im Alter von drei Monaten. Erwähnt seien hier nur die Missbildungen, auf die anderen Pathogenesen, die in dieser Arbeit aufgeführt sind, kommen wir später zurück. Bei der Hälfte der obduzierten fanden sich Missbildungen verschiedenster Art: Anencephalie, Agenesie der Nebennieren, hyaline Membranen, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte u. a. Die Entzündung des Pankreas war in allen Fällen von interstitiellem Charakter, mit Leucocyten- und Plasmazellinfiltraten. Die Pankreatitis trat also nie isoliert auf, sondern immer kombiniert mit anderen Anomalien. Nach **Staemmler** spielt in gewissen Fällen die Fruchtwasseraspiration als ätiologischer Faktor eine Rolle. So manigfaltig diese Abarten intrauterinen Ursprungs auch sein mögen, der Mechanismus, der zur Pankreatitis führt, ist nur in den Fällen mit Gangatresien oder Agenesien in diesem Bereiche erklärbar und zwar über eine Fermentstauung und intrazelluläre Aktivierung.

Cholecystopathie und Cholelithiasis

Bei einer Reihe von Fällen mit Cholelithiasis und Cholecystitis des Kleinkindes wurden zusammen mit diesen Krankheiten Pankreatitiden beobachtet (8). In einer Sammlung von 326 Fällen von Cholecystitis und Cholelithiasis bei Kindern unter 15 Jahren (9), werden neben den entzündlichen und metabolischen Ursachen die Missbildungen des Gangsystemes beschrieben, die zu Stagnationen führen. Diese Aetiologie ist bekannterweise beim Erwachsenen von grosser Bedeutung, beim Kinde aber, wegen der Seltenheit der oben genannten Krankheiten der Gallenwege, nur von geringer Bedeutung.

Helminthose (Ascariden)

Eine Anzahl von Pankreatitisfällen, ausgelöst durch Ascariswürmer, die sich im Pankreasgang angesiedelt haben, werden beschrieben (10-14). In manchen Fällen wurde mit Piperazin behandelt, worauf die charakteristischen Beschwerden verschwanden, in anderen Fällen (10) wurden bei bei Laparatomien akute hämorrhagische Pankratitiden

gefunden und bei Eröffnung des Ductus pancreaticus Ascariswürmer entfernt. **Thot-That-Tung** aus Vietnam, berichtet über 189 Fälle von Pankreatitis die durch Ascariswürmer ausgelöst waren.

Nährschäden (Malnutrition)

Bei 6 Kindern im Alter von 1 Tag bis 5 Monaten von den 18, die **Frey** obduzierte (6), fanden sich neben Pankreatitis, Entzündungen und Infektionen an verschiedenen Organen: Otitis media, Lues, hämorrhagische Diathese, Toxoplasmose. Für die Pankreatitis wurde keine spezifische Ursache gefunden, weshalb diese Gruppe vom Autor als idiopathisch bezeichnet wird. Es fragt sich, ob nicht ein chronischer Proteinmangel (bedingt durch die angeführten schweren Erkrankungen) an der Auslösung der Pankreatitis beteiligt ist. Veghelyi (16) berichtet, dass Säuglinge die mit einer Proteiarmen Diät ernährt wurden, eine Herabsetzung der exkretorischen Funktion des Pankreas und fettige Degeneration der Leber entwickelten. In einer Serie von Autopsien bei Kleinkinder konnte gezeigt werden, dass bei 7—14-tägiger proteinarmer Kost, Pankreasschäden entstanden: die Drüsenzellen waren granulaarm, bei längerer Periode des Proteinmangels konnte man eosinophile „Plugs" finden, die das Lumen der dilatierten Acini verlegt hatten. Tierexperimente mit Ratten die der Autor und andere (17) ausführten, bestätigen diese Befunde. In Anlehnung an experimentelle Befunde, die mit den erwähnten in Zusammenhang stehen, wurde eine sog. „Ethioninpankreatitis" postuliert (18). Ethionin, ein Analogon der Aminosäure Methionin, interferiert mit Phospholipid beim Transport des Trypsinogens durch die Zellmembran. Bei m Ethioninmangel kumuliert das Trypsinogen in der Zelle und es wird etwas Trypsin aktiviert, welches zur Selbstverdauung des Organs führt. Die Frage ob auch Methioninmangel dieselben Erscheinungen hervorrufen kann, bleibt vorläufig offen. Erwähnenswert erscheint ein Fall von Pankreatikolithiasis als Folge von Fehlernährung und Alkoholismus bei einem 12jährigen Knaben aus Brasilien (19). Nach 3jährigem Alkoholabusus („Pinga = 45 %) erkrankte der Knabe mit epigastrichen Schmerzen, Diabetes mellitus und Diarrhoe. Im Röntgenbild kamen Kalkablagerungen in den Pankreasgängen zum Vorschein.

Hyperlipämie

In drei Fällen (20) von Pankreatitis beim Kinde wurde eine Hyperlipämie festgestellt und für die Entstehung der Pankreatitis verantwortlich gemacht. Auch experimentelle Arbeiten zeigen Erhöhung der Li-

pide im Serum bei „induzierter" Pankreatitis (23). Der genaue Mechanismus ist hierbei unbekannt, man diskutiert Embolien von agglutinierten Serum-Lipid-Partikeln in den pankreatischen Blutgefässen.

Infektionen

Die infektiös bedingte Pankreatitis, kommt nach der Zusammenstellung von **Blumenthal und Probstein** (2) in 13,5 % der Fälle vor. Virale, bakterielle, mykotische und protozoale Erreger, die sich hämatogen oder lymphogen ausbreiten — selten per continuitatem — kommen in Frage. Bei 3 von den 10 obduzierten, die wir im Zusammenhang mit den Missbildungen erwähnt haben (7) (vergl. oben), fand der Obduzent cytomegale Zellen und zwar in den Kopfspeicheldrüsen, den Nieren und im Pankreas. Alle hatten Pankreatitis. Bei einem 13jährigen Buben, der an Pankreatitis erkrankte, konnte man ECHO 6 Virus aus den Fäces isolieren und auf Affennieren züchten. Im reconvalescentem Serum war der Antikörpertiter positiv. Es kann in diesem Einzelfall nicht entschieden werden, ob die ECHO Virusinfektion lediglich ein Zufallsbefund war oder Ursache der Pankreatitis. Spezielle Erwähnung im Rahmen der infektiösen Genese, verdient die Mumpspankreatitis (25). **Fahrnam** sammelte 119 Fälle von Mumpspankreatitis. **Zellmann** fand in einer Serie von 600 Fällen von Mumps 15 % Pankreatitis. Die Schwierigkeit eine Mumpspankreatitis einwandfrei nach der besten Methode — Nachweis erhöhter Amylaseaktivität im Serum — zu diagnostizieren, liegt in der Tatsache, dass bei reiner Parotitis die Amylase ebenfalls erhöht ist. Man ist also auf die klinische Symptomatologie angewiesen: die typischen epigastrischen Schmerzen, Erbrechen, Fieber, Bauchdeckenspannung, die am 3—4 Tag nach den ersten Zeichen der Parotitis auftreten. In Epidemiezeiten von Parotitis, manifestieren sich bei manchen Kindern Symptome der akuten Pankreatitis ohne wesentliche Beteiligung der Kopfspeicheldrüsen.

Periarteriitis nodosa

Bekanntlich gehört die Panarteriitis nodosa im Kreise der allergisch-immunologischen Erkrankungen bei denen Autoantikörper nachgewiesen oder vermutet werden. Es wird über ein 5jähriges Kind berichtet (6), welches klinisch massive Oedeme, Bauchdeckenspannung rechts oben, Temperatur- Puls- und Blutdruckerhöhung zeigte. Bei der Autopsie fand man: Panarteriitis nodosa, Glomerulonephritis, Infarkte der Nebennierenrinde und Milz, akute Pankreatitis mit inter-

stitiellem Oedem welches polymorphkernige Leucocyteninfiltrate enthielt. Diese vaskuläre Erkrankung entspricht in ihrer Folgen am ehesten der arteriosklerotischen Form der Pankreatitis beim Erwachsenen. Beiden gemeinsam ist die Ischämie des Parenchyms.

Steroide

Mit der Besprechung der langdauernden Steroidtherapie als auslösender Ursache der Pankreatitis, befinden wir uns in der Kategorie, von der wir glauben, dass auch unser Fall gehört – Pankreatitis als Folge von Medikamentennebenwirkung (Drogen-Pankreatitis) Zahlreiche klinisch manifest und autoptisch verifizierte Fälle von Pankreatitis dieser Aetiologie sind beschrieben. In 40 % von Nephrose-Patienten, die mit Corticosteroiden behandelt wurden (und bei 15 % unbehandelten), fand man bei den Autopsien Pankreassächden (27). Bei Autopsiestudien von 52 Patienten, die während verschiedenen Zeitspannen vor dem Tode, mit ACTH und Corticoiden behandelt waren, hatten 50 % focale Pankreasschäden und etwa ein Drittel hatten Zeichen von Pankreatitis mit Fettnekrosen (29). Es scheint unwahrscheinlich, dass die Grundkrankheit eine mitwirkende Rolle spiele bei der Auslösung der Pankreopathie, da ja diese verschiedenster Natur ist und verschiedene Organsysteme befällt: Nephrose (6), Asthma bronchiale, Progressive Dermatomyositis (30), Morbus Still (31) und Leukämie (26). Der Pathomechanismus ist unbekannt. Hyperlipämie mit Eindickung der Lipide in den pankreatischen Gängen (28) und Epithelproliferationen sind Faktoren die diskutiert werden. Die Frage, warum manche Kinder hierbei eine Pankreatitis entwickeln und manche nicht muss noch offen bleiben. Auch die experimentellen Arbeiten bringen uns nicht auf die erwünschte Fährte. Während **Stumpf** (32) über experimentell ausgelöste Pankreatitis nach Steroidapplikation berichtet, fand **Schort** (33) bei Ratten die während 5–12 Tagen Cortison erhielten weder Abnormitäten in der Histologie des Pankreas noch Serumamylase Erhöhung.

Eigener Fall

Ein 8jähriger Knabe (S. B. 21 3. 57) in leicht reduziertem Zustand wurde in der pädiatrischen Klinik Basel im Januar 1965 auf Grund einer positiven Moroprobe und eines pathologischen Durchleuchtungsbefundes eingewiesen. In der Ascendenz des Patienten sind zwei Fälle von damals nicht aktiver Tbc. bekannt – ein Onkel und eine

Tante — mit denen der Knabe und sein Zwillingsbruder früher öfter in Kontakt kamen. Im Sommer 1964, während eines Ferienaufenthaltes bei den genannten Verwandten, erkrankten beide Zwillinge an akuter Diarrhoe. Persistierende Durchfälle und Erbrechen bei unseren Patienten, trotz Chloromycetinbehandlung, veranlassten den Hausarzt, das Kind einzuweisen. Im Kinderspital Basel wurde der Patient mit Glukoseinfusion rehydriert und die Symptome besserten sich, so dass der Knabe nach 4 Tagen entlassen wurde. Bei den Untersuchungen (im Januar 1965) ergaben Röntgenaufnahmen des Thorax, Tomogramme, Bronchoskopie und direkter Bazillennachweis im Bronchialsekret und Magensaft die sichere Diagnose der Lungentuberkolose, worauf die tuberkulostatische Therapie sofort eingeleitet wurde. Der 20 kg schwere Knabe erhielt zunächst 20 mg INH (Rimifon) und 6 g PAS (Benzacyl) täglich, gleichzeitig mit 0,6 g Achromycin und 40 mg Prednisolon am Tag. Achromycin wurde nach 2 Wochen durch Madribon abgelöst. Nach einem Monat machten sich typische Unverträglichkeitserscheinungen des Cortisons bemerkbar: Blutdruck und Pulserhöhung, Gewichtszunahme, Sehschwäche und psychische Erscheinungen. Prednisolon wurde zunächst auf die Hälfte, später ganz abgesetzt. Es zeigten sich nach zwei Monaten röntgenologische Besserungen des Lungenbefundes, aber es wurde zu jenem Zeitpunkt bekannt, dass die Erreger auf INH resistent waren. Man hielt eine Resistenz auch gegen PAS nicht für unmöglich (die Besserung wurde auf PAS allein zurückgeführt) und entschloss sich zu den zweitreihigen Tuberkulostatica überzugehen. Die Therapie bestand nun aus Aethionamid (Trecator) 0,75 g und Isoxyl 2,8 g täglich.

Mitte Mai 1965, ca. 4 Monate nach der Spitalaufnahme, verschlechterte sich der Zusand des Patienten, was eine Änderung bzw. Reduktion der antituberkulösen Therapie veranlasste. Pulserhöhung, Erbrechen, Acetonurie, pathogene Coli im Stuhl waren die Symptome gastrointestetinaler Störungen, die mit Neomycin behandelt wurden. Isoxyl wurde zunächst auf die halbe Dosis reduziert und nach zwei Tagen abgesetzt. Trecator wurde versehentlich als Suppositorium in einer täglichen Dosis von 1,5 g (anstatt 0,75 g) gegeben und nach 3 Tagen ebenfalls abgesetzt. Die Prednisolontherapie mit deren Reduktion schon Ende Februar begonnen wurde (wegen der Unverträglichkeit, siehe oben) und zu diesem Zeitpunkt nur noch 2,5 mg / die betrug, wurde wegen Verdacht auf einer Nebenniereninsuffizienz auf 7,5 mg/ die erhöht und man gab ausserdem 15 E. ACTH, worauf aber keine Besserung eintrat, im Gegenteil der Zustand verschlechterte sich progredient. Man diskutierte einen septischen Prozess, perforierte Appendizitis oder Peritonitis tuberculosa. Der Bauchumfang vergrösserte sich, es traten abdominelle Schmerzen im Oberbauch auf und im Röntgenbild konnte ein Ascites festgestellt werden. Man entschloss

sich zur Laparatomie, die am 25. Mai ausgeführt wurde. Es entleerte sich $^1/_2$ l blutiger Ascites, das Mesenterium wies zahlreiche Petechien auf. Es wurde kein entzüdlicher Prozess gefunden am Darm, keine Lymphknotenschwellungen, keine Verkalkungen und keine Nekrosen. Die Bauchspeicheldrüse konnte wegen dem ileo-coecalem Schnitt nicht revidiert werden. Bei der chemischen Untersuchung der Ascitesflüssigkeit fand man stark erhöhte Amylaseaktivität (8192 E). Auch die bakterielle Untersuchung wurde vorgenommen, war aber negativ. Die Serummamylase betrug am Tag nach der Operation 512 E. Man erneute die tuberkulostatische Therapie mit SM 0,8 g und Benzacyl 6 g täglich, dazu Infusionen mit Trasylol 50.000 E. Nach einer Woche normalisierten sich die Amylasewerte im Blut und Urin. Eine Woche später wurde SM durch Trecator ersetzt, musste aber wegen Erbrechen Puls- und Temperaturanstieg nach 4 Tagen wieder abgesetzt werden. Ein Versuch mit Pyracinamid scheiterte, da nach 6 Tagen Pulserhöhung registriert wurde und die Serumamylase auf 1024 E anstieg. Die weitere Therapie erfolgte jetzt nur noch mit SM und PAS, die gut vertragen wurden und innerhalb zwei Wochen zu deutlicher Besserung führten, die bis zur Entlassung Ende August 1965, abgesehen von remittierenden Serumamylase-Erhöhungen, andauerte.

Es wurden noch Untersuchungen durchgeführt, um ätiologische Faktoren die Pankreatitis verursachen können zu erfassen. Es fand sich keine Grundlage für die familiäre Hyperlipämie, die in der Literatur öfters hypothetisch erwähnt wird. Missbildungen der Ausführungsgänge (Cholecystogramm), sowie grobanatomische Veränderungen des Pankreas (z. B. Cysten) ferner Helminthiasis und Mumps konnten ausgeschlossen werden. Der Patient stand seit der Spitalentlassung während ein Jahr unter poliklinischer Kontrolle, er erhielt tuberkulostatische Zweiertherapie — 6 g Benzacyl und 200 mg Rimifon täglich. Pankreatitische Rezidive traten nicht auf.

DISKUSSION

Akute Pankreatitis ist im Kindesalter eine selten vorkommende Erkrankung. Im Kinderspital Basel wurden auf der internistischen Abteilung zwischen 1957 und 1965 12 Fälle diagnostiziert und behandelt, auf der chirurgischen Abteilung konnten seit 1947 keine Pankreatitisfälle registriert werden. Diese Zahlen entsprechen im grossen und ganzen der Häufigkeit der Erkrankung, wie sie sich in der Literatur widerspiegelt.

Die bei unserem Patienten unverkennbare hämorrhagische Pankreatitis trat plötzlich im Spital auf während einer tuberkulostatischen Behandlung. Zu dieser Zeit stand die Lungentuberkulose fast ganz

im Hintergrund. Die unspezifischen Symptome: Nausea, Erbrechen, Oberbauchschmerzen, haben auch in diesem Fall, wie so oft bei der kindlichen Pankreatitis, zur chirurgischen Intervention geführt, die es ermöglichte, die Diagnose intra vitam zu stellen.

Es erhebt sich nun die Frage ob wir es hier mit einer medikamentös induzierter Pankreatitis zu tun haben. Einerseits, wie aus dem einleitenden Überblick dieses Referates zu entnehmen ist, spielt das **Cortison** bei der Auslösung der Krankheit eine Rolle. Der Pathomechanismus ist allerdings nicht klar. Anderseits, glauben wir, die enge Beziehungen zwischen klinischer Symptomatologie und Medikamenteneinnahme genau verfolgend, dass hier Zusammenhänge bestehen zwischen der Einnahme des (während drei Tage überdosierten) **Trecators** und dem Ausbruch der Symptome, die sich nach Absetzen des Präparates, abgesehen von paroxysmalen Diastaseerhöhungen im Serum (die möglicherweise auf das ebenfalls als parenchymtoxisch bekannte Medikament **Pyracinamid** zurückzuführen ist) zurückgebildet haben. Während der poliklinischen Kontrollperiode wurde die tuberkulostatische Zweiertherapie fortgesetzt. Es traten nie mehr pankreatitische Beschwerden auf. Ist an Hand der beschriebenen Zusammenhänge die Annahme, dass es sich hier um eine sogenannte Drogenpankreatitis handelt berechtigt?

Um dies beantworten zu können, müsste man eine Reihe anderer Fragen beantworten: Wo greift Aethionamid in der pathogenetischen Kette, die zu Pankreatitis führt, ein? Welche Aufgabe wird ihm zugesprochen bei dem Komplex der zur Fermententgleisung führt? Welcher Entstehungsweg: a. kanalikulär ascendierend, b. lymphohämatogen descendierend, c. kontinuierend permigrativ (pathogenetische Einteilung der Pankreatitis nach Doerr (34) wird beschritten? Erfolgt die Wirkung auf humoralem Wege oder über einen neurovaskulären Mechanismus? Bei der zweiten Möglichkeit wären wir sehr nahe bei der allergischen Genese. Ein publizierter Fall von allergischer Pankreatitis bei Sensibilisierung gegen **Trasylol** (beim Erwachsenen) soll in diesem Zusammenhang in aller Kürze geschildert werden. Es handelt sich um eine 39jährige Frau (35) die mit einem akutem Schub einer rezidivierender Pankreatitis ins Spital eingewiesen wurde, wo sie unter anderem mit Trasylol-Infusionen behandelt wurde. Nach insgesammt 540 000 E, am 36. Tag der Infusionsbehandlung, entwickelte sich eine starke allergische Reaktion mit Konjuktivitis, juckendem Exanthem, Glottisödem, positiver Rumpel-Leede, Bluteosinophilie von 21 %, Kollapsneigung, all das bei gleichzeitiger Exacerbation des linksseitigen Oberbauchschmerzens. Alle Manifestationen verschwanden nach Absetzen des Trasylols und Verabreichung von 25 mg Prednisolon i. v. Die Oberbauchschmerzen sprachen nur auf

das Antihistaminicum Promethazin an. Intracutanreaktionen mit Trasylol fielen positiv aus. (Das im Handel befindliche Trasylol ist ein Organextrakt aus dem Rinderorganismus und nicht identisch mit dem menschlichen Trypsininaktivator. Es weist neben dem aktiven Wirkstoff noch Polyeptide auf). Es kam also bei diesem Fall zu einer Sensibilisierung gegen die antigenen Begleitstoffe des Trasylolkomplexes mit Manifestationen eines allergischen Schockgeschehens bei gleichzeitiger Entwicklung einer klinischen Pankreopathie. Die Autoren oberer Publikation zweifeln nicht an der gemeinsamen allergischen Pathogenese, d. h. eine gemeinsame Noxe — in diesem Fall ein Antigen — hat das cutane und pankreatische Gefässsystem geschädigt.

Gegen eine allergische Interpretation der klinischen Symptome bei unserem Patient, spricht das Anhalten bzw. Verschlechterung des Zustandes nach Prednisolongabe i. v. Auch für die anderen oben formulierten Fragen finden wir keine aufschlussreiche Erklärungen in der Literatur. Klinische Nebenwirkungen von **Aethionamid** werden in zahlreichen Publikationen hervorgehoben (36). Die gastro-intestinalen Unverträglichkeiten stehen überall im Vordergrund: Nausea, Erbrechen, Ikterus. Auch allergische Erscheinungen — Exantheme, Dermatitis, periphere Neuritis — sind beschrieben, sowie pellagraähnliche Symptome und Depressionen. Eine experimentelle Arbeit über die Nebenwirkungen von Aethionamid auf verschiedene Organsysteme bei Kaninchen, Ratte und Hund wird von japanischen Autoren beschrieben und interpretiert (37). Da sonst keine andere experimentelle Untersuchungen über dieses Thema vorliegen, erscheint es zweckvoll, in aller Kürze darüber zu berichten:

Bei einer Konzentration des Aethionamids von 0,1 mg/kg i. v. wurde beim Kaninchen eine Blutdrucksenkung beobachtet, die bei erhöhter Dosis proportional der injizierten Menge stieg. Vorübergehende Hemmung bzw. Stillstand der Atmung trat auf bei 5 mg bzw. bei 10 mg/kg i. v. Die Resorptionsgeschwindigkeit durch den Magen-Darm-Kanal ist bei der Ratte im alkalischen Milieu doppelt so rasch als im saurem Milieu und im Duodenum drei mal so rasch als im Magen (gemessen an der Blutkonzentration). Die Darmbewegungen beim Kaninchen wurden in Vivo untersucht. Bei Applikationen von 2,5—5 mg/kg i. v. zeigten die registrierten Bewegungen zuerst Erschlaffung, dann Tonuserhöhung mit Intensivierung der Ausschläge. Bei 10 mg verschwanden die Kontraktionen gänzlich. Beim vagotomierten Tier fiel die Tonuserhöhung aus, die Darmkontraktionen erlahmten. Eine ähnliche Kurve registrierten sie bei gleichzeitiger Gabe von Chlorpromazin (anticholinergisch). Die Autoren folgern daraus, auf eine vagotonische Wirkung von Aethionamid. Aber auch eine sympathikotone Wirkung soll vorhanden sein. Diese wurde auf

der Nickhaut des Kaninchens auf ähnlicher Weise bewiesen. Bei direktem Kontakt der Darmschleimhaut (bei laparatomiertem Tier) mit Aethionamid traten keine Kontraktionen auf, im Gegensatz zu dem Vergleich mit Kupfersulfat. Die Prüfung des emetogenen Effektes beim Hund zeigte ein Verschwinden von Nausea und Erbrechen bei gleichzeitiger Gabe von cholinergischen Medikamenten.

Die Schlussfolgerungen der Autoren sind folgende: a. optimale Resorption in alkalischem Milieu, b. bei intravenöser Applikation treten die Nebenwirkungen genau so auf (ev. stärker) wie bei enteraler Aufnahme. Diejenigen Pillen, die von einer Kapsel umhüllt sind, haben jedoch weniger Nebenwirkungen zur Folge, c. die Wirkung bzw. Nebenwirkung des Präparates erfolgt auf dem Wege des vegetativen Nervensystems und zwar ist der Effekt **sympathikotonisch und parasympathikotonisch.** Zur Frage ob das zur Sekretionshemmung (Sekretin, Pankreasfermente) führen könnte, wird in dem erwähnten Bericht keine Stellung genommen. Eine kompetitive Hemmung des Vitamin B_6 durch Aethionamid, welches zu den neuritischen Symptomen führen könnte, wird als Möglichkeit nur nebenbei erwähnt. Im Zusammenhang mit Strukturähnlichkeiten sei hier noch einmal bemerkt, dass Pyrazinamid, welches unser Patient nach Absetzen des Aethionamids bekam, ähnlich wie letzteres, Isoniazid und Iproniazid ein Derivat der Nikotinsäure und wegen seiner lebertoxischen Wirkung bekannt ist.

So können wir zusammenfassend schliessen: Es scheint kein Zweifel zu bestehen, dass Aethionamid als ein ätiologischer Faktor bei der Auslösung der Pankreatitis in unserem Falle eine Rolle spielt. Dafür sprechen die engen Beziehungen zwischen Medikamenteneinnahme und Auftreten der klinischen Symptome, sowie das Verschwinden der gastrointestinalen Störungen nach Absetzen des Medikamentes. Eine Unterstützung unserer Interpretation kann in den experimentellen Arbeiten der japanischen Autoren gefunden werden. Ob aber die Wirkung eine direkt-toxische ist (entsprechend dem klinischen Eindruck), oder toxisch-allergisch, oder ob die Wirkung durch die Reizung des VNS zustande kam, kann nicht mit Sicherheit entschieden werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird berichtet über einen Fall von akuter Pankreatitis bei einem 8jährigen Knaben, der im Zusammenhang mit der Einnahme des zweitreihigen Tuberkulostatikums **Trecator** (Aethionamid) auftrat.

In der einleitenden Literaturübersicht über das Vorkommen der seltenen Pankreatitis beim Kinde wird der Versuch unternommen unsern Fall in der Kategorie der sog. Drogenpankreatitis einzureihen. Hierher müsste man auch die Corticosteroidpankreatitis rechnen. Vom **Trecator** sind zahlreiche Nebenwirkungen bekannt und in der Literatur beschrieben, aber eine akute Pankreatitis noch nicht beobachtet worden. Die Erkrankung wies die typischen klinischen Symptomen auf, die Diagnose konnte durch Nachweis der erhöhten Amylaseaktivität in der Ascitesflüssigkeit, im Serum und Urin gesichert werden. Der Zusammenhang mit der Einnahme des (während drei Tage überdossierten) Trecators ergibt sich aus dem zeitlichen Auftreten der klinischen Symptome bzw. deren Verschwinden nach Absetzen des Medikamentes. Japanische Autoren die mit dem Präparat eine Serie von Tierexperimenten unternommen haben, folgern aus ihrer Arbeit, dass Trecator einen sympathikotonen und parasympathikotonen Effekt hat. Man kann die Reizung des VNS als pathogenetische Grundlage für die Entstehung der Trecatorpankreatitis auffassen, muss aber auch andere Pathomechanismen in Erwägung ziehen, so die direkt toxische und die toxisch-allergische.

Literatur-Verzeichnis

1. Handbuch der Kinderheilkunde OPITZ/SCHMID 1965 S. 1195.
2. Blumenthal and Probstein: Acute Pankreatitis in Newborn and infancy and in childhood Amer. surg. 27. 1961.
3. Stickler and Jonemoto: Acute pancreatitis in childhood A.M.A.J. Dis. Child. 95. 1958.
4. Gamblich and Ferris: Chronic relapsing pancreatitis apparently initiated by trauma. Gastroenterology 37. 1959.
5. Leistyna and Macanlay: Traumatic pancreatitis in Childhood Amer. J. Dis. Child. 107. 1964.
6. Ch. Frey and S. F. Redo: Inflamatory lesions of the pancreas in infancy and childhood. Pediatrics 32. 1963.
7. Gyorgy Miklos: Beitrag zur Pathologie der Pankreatitis in Neugeborenen und Säuglingsalter, Zusammenhang mit der Cytomegalie. (Budapest 1962). Zentrbl. für allg. Pathologie und Pathologische Anatomie 104. 1963.
8. Sneider and Winslow: Cholecystitis and Cholelithiasis associatet with pancreatitis in a child. J.A.M.A. 1962.
9. Ulin, Nosal, Martin: Cholecystitis in Childhood. Surg. 31. 1952.
10. Nevis: Brit J. surg. 10. 1923.
11. Dobs: Lancet 2. 1935.
12. Jäger: Rev. child. Ped. 14. 1943.
13. Duncan: Brit. Med. J. 1. 1948.
14. Moore: S. Afr. Med. J. 28. 1954.
15. D. Stein: Pancreatitis acute and relapsing in infancy and childhood. S. Afr. Med. J. 37. 1963.
16. Vegehlyi et. Al.: Dietary lesions of the pancreas. Amer. J. Dis. Child. 79. 1950.
17. Mc. Phedran and Lucas: Dietary factors leading to pancreatic Damage. Surg. Forum 11. 1960.
18. Kan and Carlson: On the mechanism of experimentelly induced ethionin-pancreatitis. Ann. Surg. 150. 1959.
19. Benjamin Jose Schmidt: Pancreatic lithiasis due to malnutrition and alcoholism in a child J. of Pediatrics 65. 1964.
20. Collet and Kennedy: Proc. Mayo. Clin. 23. 1948.
21. Joffe, S. Afr. Med. J. 35. 1961.
22. Paulsen, Acta Med. Scand. 138. 1950.
23. Wang, Gastroenterology 45. 1958.
24. Middelton and Raphael (Oxford): The British J. of Radiology 1964.

25. Rikky, Singh, Misra Balasundaram: Mumps-pancreatitis Indian J. child. Health 12. 1963.
26. Akktar, Bhakoo, Chandra: Pancreatitis in a child with leucaemia on intensive steroidtherapy.
27. Oppenheimer and Boittnet: Pancreatitis in children folowing adrenal corticoid-therapie. Bull. John. Hopk. Hosp. 107. 1960.
28. Oppenheimer and Guild: Peculiar Cholesterol storage occuring during intensive steroidtherapie. Ibid. 106. 1960.
29. Carone and Liebow: Acute pancreatic lesion in patients treated with ACTH and adrenal corticoids. New. Eng. J. Med. 257. 1957.
30. Baar and Wolff, Lancet 1. 1957.
31. Macyska-Robowska. Ibid 1. 1957.
32. Stumpf, Amer. J. Path. 31. 1955.
33. Schort: The effect of drugs upone experimentall pancreatitis in the rat with special reference to blood amylase levels. Brit. J. Surg. 48. 1961.
34. Doerr W.: Verh. Dtsch. Ges. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 16. 1952.
35. Allergische Pankreatitis bei einer Sensibilisierung gegen Kallikrein-Trypsin-Inhibitor. M. Siegel, M. Werner. Dtsch. med. Wschr. 90/2. (S. 1712).
36. Toxische Leberschädigung durch Aethionamid. E. Kuntz, H. Liehr, W. Pfingst. Dtsch. Med. Wschr. 92. 1967. (1718).